

## 五例先天性肾上腺皮质增生患儿的用药分析

罗嘉楠<sup>1,2</sup>, 刘莹<sup>1\*</sup>

1. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 北京 100045; 2. 乌鲁木齐儿童医院 药学部 乌鲁木齐 830002

**【摘要】**先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是常染色体隐性遗传病,由于皮质醇激素合成过程中所需酶的先天缺陷所致,以21-羟化酶缺乏症最常见,此种疾病有发生致命的肾上腺失盐危象风险。目前应用于儿童替代治疗的皮质醇制剂包括氢化可的松和9 $\alpha$ -氟氢可的松。本文对5例先天性肾上腺皮质增生患儿在院治疗中服用的糖皮质激素及盐皮质激素进行回顾性的用药分析,为指导CAH患儿的合理药物治疗提供依据。

**【关键词】**先天性肾上腺皮质增生;21-羟化酶缺乏症;糖皮质激素

**【中图分类号】**R969.3;R725.8

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3384(2021)05-0081-04

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.017

### Analysis on medication in 5 children with congenital adrenal cortical hyperplasia

LUO Jia-nan<sup>1,2</sup>, LIU Ying<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Department of Pharmacy, Urumqi Children's Hospital, Urumqi 830002, China

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是常染色体隐性遗传病,由皮质醇激素合成过程中所需酶的先天缺陷所致。由于负反馈作用刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的生成增多,皮质醇激素合成不足使血中浓度降低<sup>[1]</sup>。ACTH升高会引起肾上腺皮质增生,但酶缺陷使皮质醇依然低下,而发生一系列临床症状。

研究资料表明,目前能识别的CAH有6型,分别由于不同的酶缺乏所致,其中21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)为CAH最常见的原因,90%以上的病例因其所致<sup>[2]</sup>,该酶的缺陷使最终产物皮质醇和盐皮质激素产生不足以及17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)堆积,并伴随雄激素分泌过多。21-OHD引起的经典型CAH会导致2种临床综合征:失盐型或非失盐型(单纯男性化型)。失盐型或非失盐型女性患儿都表现为新生儿

外生殖器性别不清。21-OHD引起的非经典型CAH主要表现为雄激素过多体征<sup>[3-4]</sup>。本研究中,临床药师分析了5例诊断为21-OHD引起的经典型CAH患儿的药物治疗,以期为指导CAH患儿的合理药物治疗提供依据。

### 1 病例简介

收集首都医科大学附属北京儿童医院内分泌科病房诊治的5例CAH患儿的临床资料。根据病情轻重及是否伴随低钠、高钾、酸中毒等失盐表现,将患儿分为单纯男性化型、男性化伴失盐型2种。5例患儿诊断明确,均排除肾上腺肿瘤,且患儿母亲无男性化肿瘤病史、孕期末使用外源性雄性激素等相关病史,药物治疗方案基本类似,均为糖皮质激素或加用盐皮质激素治疗。

病例1:患儿,女,年龄3月22天。诊断CAH(21-羟化酶缺乏症、单纯男性化型)。加用氢化可的松

基金项目:重大新药创制科技重大专项(2017ZX09304029-001-002)

\*通信作者:刘莹, E-mail: judyjudy5479@aliyun.com

25 mg/m<sup>2</sup>, 实予氢化可的松早 5 mg, 晚 2.5 mg 口服治疗, 每日予 1 g 食盐加至每次奶中。

病例 2: 患儿, 男, 年龄 29 d。诊断①CAH(21 羟化酶缺乏症、失盐型); ②肾上腺危象; ③上呼吸道感染。给予氢化可的松 100 mg/m<sup>2</sup>, 实予 12 mg/次, 每日 2 次, 静脉滴注治疗肾上腺危象。头孢曲松钠 0.2 g/d (折合为 47 mg/kg) 静脉滴注抗炎治疗。监测患儿电解质好转, 酸中毒纠正, 加用 9 $\alpha$ -氟氢可的松, 并逐渐加量至 0.1 mg/次, 每晚 1 次口服, 每日予 2 g 食盐加至每次奶中。入院第 13 天患儿一般情况好, 复查 ACTH 及性激素 6 项较前明显好转, 将氢化可的松减量至 30 mg/m<sup>2</sup>口服。

病例 3: 患儿, 女, 年龄 1 岁 11 月, 诊断 CAH(21 羟化酶缺乏症、单纯男性化型)。加用氢化可的松 50 mg/m<sup>2</sup>, 实予 30 mg/d, 早 15 mg, 晚 15 mg 静脉滴注治疗。复查 ACTH、睾酮较前下降, 入院第 9 天情况稳定, 将氢化可的松减量至 25 mg/m<sup>2</sup>, 实予早 10 mg、晚 5 mg 口服。

病例 4: 患儿, 男, 年龄 2 月 9 天, 诊断①CAH(21 羟化酶缺乏症、失盐型); ②肾上腺危象; ③轻度脱水; ④支气管肺炎。予拉氧头孢静脉滴注行抗感染治疗, 加用氢化可的松 10 mg/次, 每日 2 次静脉滴注治疗肾上腺危象, 全天合计 87 mg/m<sup>2</sup>, 每日予 1 g 食盐加至每次奶中喂养。入院第 10 天, 将氢化可的松减量至 43 mg/m<sup>2</sup>。入院第 14 天, 予 9 $\alpha$ -氟氢可的松加量至 0.05 mg/次, 每日 2 次口服。病情平稳后氢化可的松逐渐减量至 25 mg/m<sup>2</sup>, 早 2.5 mg, 晚 2.5 mg 口服。

病例 5: 患儿, 女, 年龄 5 月 4 天。诊断①CAH(21 羟化酶缺乏症、失盐型); ②肾上腺危象; ③先天性外阴畸形。加用氢化可的松 120 mg/m<sup>2</sup>, 实际予 15 mg/次, 每日 2 次静脉滴注, 每日 1 g 盐平均分配至全天奶中。入院第 4 天予 9 $\alpha$ -氟氢可的松 0.05 mg/次, 每日 1 次口服; 入院第 7 天将氢化可的松逐渐减量至 40 mg/m<sup>2</sup>, 实予 5 mg/次, 每日 2 次静脉滴注; 入院第 9 天氢化可的松减量至 30 mg/m<sup>2</sup>, 予早 5 mg, 晚 2.5 mg 口服。

## 2 药物治疗分析

### 2.1 糖皮质激素给药剂量

对于经典型 21-OHD 患儿及有症状的非经典型 21-OHD 患儿, 均需要给予糖皮质激素替代治疗。治

疗目标是补充缺乏的类固醇激素, 同时最大限度减少过多的肾上腺性激素及医源性糖皮质激素, 预防肾上腺危象和男性化或性早熟, 使儿童时期的生长发育几乎正常。在婴儿及儿童中, 首选使用的糖皮质激素是氢化可的松, 因其半衰期短, 能将更有效、更长效糖皮质激素的典型不良反应(尤其是生长抑制)降到最低<sup>[5]</sup>。

在婴儿及儿童中的常规治疗: 氢化可的松推荐剂量为 10~15 mg/m<sup>2</sup>, 每日 3 次给药。应遵循个体化给药<sup>[6-7]</sup>, 因为标准化剂量无法解决疾病严重程度不同和对治疗反应的个体差异。

对于肾上腺危象的治疗: 当获取用于类固醇激素(重要的是 17-OHP)测定的血液样本后, 给予应激剂量的氢化可的松, 其初始剂量为 50~100 mg/m<sup>2</sup>, 静脉单次给药, 高剂量的氢化可的松可用于初始降低显著增高的肾上腺激素。在应激剂量的氢化可的松治疗期间, 不需要进行盐皮质激素替代治疗, 因为氢化可的松可以激活盐皮质激素受体。

病例 1 医嘱加用氢化可的松 25 mg/m<sup>2</sup>, 病例 3 患儿初始加用氢化可的松 50 mg/m<sup>2</sup>, 病情稳定后减量至 25 mg/m<sup>2</sup>。病例 2、4、5 患儿发生了肾上腺危象, 初始加用氢化可的松 87~120 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注给药, 复查指标待病情稳定后均逐渐减量并口服序贯治疗。文献指出当婴儿每天摄入的剂量长期超过 20 mg/m<sup>2</sup> 或青少年每天摄入超过 17 mg/m<sup>2</sup> 时, 身高标准差积分会降低, 从而导致成人身高降低<sup>[8-9]</sup>。而对于婴儿, 临床医师可能会给予超过建议的糖皮质激素剂量以显著降低升高的肾上腺激素水平, 重要的是在达到目标水平后应迅速降低药物剂量, 且需要经常重新评估。5 例患儿通过个体化治疗方案, 复查 ACTH 及性激素 6 项较前明显好转, 病情平稳, 并逐渐降低氢化可的松剂量, 在治疗过程中监测 5 例患儿血压和血糖均无异常, 表明给药剂量合理。

### 2.2 糖皮质激素给药频次

皮质醇具有明确的昼夜节律, 在生命的最初几周没有明显的昼夜节律, 然而, 在分娩后 2 个月内, 下丘脑-垂体-肾上腺轴显示一个可识别的节律, 皮质醇在清晨达到峰值, 在午夜达到最低点, 9 个月大时与成人昼夜节律相似。一旦确定, 皮质醇昼夜节律从童年到成年都是相似的, 不同年龄段年龄以及青春期的差异极小<sup>[10]</sup>。许多研究已经探索了不同的氢化可的松方

案,以尝试确定最佳的剂量和治疗方式。说明书指出由于氢化可的松的血浆半衰期较短(约90 min),建议多次给药模拟生理条件,第1次为最大剂量建议在清晨醒来时服用,第2次给药建议午餐后服用,最后1次最小剂量建议不迟于睡前4~6 min服用,来模仿昼夜节律。避免在晚上服用高剂量,可能会影响睡眠和胰岛素敏感性<sup>[11-12]</sup>。也有研究指出,在疾病控制、睡眠方式和白天活动方面,晚上或早晨给予高剂量氢化可的松效果无差异,夜间高剂量给药不会干扰睡眠和活动,也可能是患儿会睡得更深,从而克服了使用糖皮质激素的明显作用。现有数据不足,所以无法推荐早晨还是傍晚给予最高剂量是最优给药方案<sup>[13]</sup>。

关于给药频次,《诸福棠实用儿科学第8版》<sup>[1]</sup>、2018年美国内分泌学会指南<sup>[2]</sup>及氢化可的松片剂说明书均推荐每日3次服药。每日接受3次服药方案的患儿与每日2次服药的患儿相比,皮质醇水平更加稳定并且更能模仿生理性皮质醇节律<sup>[10,14]</sup>。5例患儿均接受每日2次给予氢化可的松的方案,药师建议,应将给药频次增加至每日3次。

### 2.3 盐皮质激素给药剂量

虽然醛固酮生物合成的缺陷在临床上仅以盐消耗形式出现,但潜在醛固酮缺陷在所有形式的21-羟化酶缺乏症中都存在<sup>[15]</sup>,因此,所有患有典型CAH的患儿(无论是否为失盐型)都能从9 $\alpha$ -氟氢可的松的治疗中获益。9 $\alpha$ -氟氢可的松的剂量应足以使血清钠钾浓度恢复正常,常用儿童剂量为0.05~0.2 mg/d<sup>[16]</sup>,应激状态下无需增大剂量。对于失盐型CAH婴儿,由于母乳或婴儿配方奶粉的钠含量不足,可能需要更大剂量的9 $\alpha$ -氟氢可的松,并补充氯化钠1~3 g/d,分几次给予<sup>[17]</sup>。

病例1、3患儿诊断CAH(单纯男性化型),无失盐现象,均未加用9 $\alpha$ -氟氢可的松。病例2、4、5患儿为失盐型,在应激剂量的氢化可的松结束减量后加用9 $\alpha$ -氟氢可的松0.05~0.1 mg/d,每日1~2次给药,并于每日将1~2 g盐平均分配予全天奶中。虽然对于所有经典型CAH患儿,无论是否为失盐型,都推荐盐皮质激素替代治疗,而病例1、3患儿未补充盐皮质激素的考虑可能是由于婴儿时期找到合适的9 $\alpha$ -氟氢可的松剂量又不引起高血压是比较有挑战的。一项前瞻性研究显示,33例经新生儿筛查确诊的经典CAH患儿中,超过50%的患儿在出生后的前18个月

内出现过高血压,且高血压的发生与9 $\alpha$ -氟氢可的松剂量较高及血浆肾素活性较低有关<sup>[18]</sup>,因患儿未表现出失盐现象而加入9 $\alpha$ -氟氢可的松可能会增加高血压风险。药师建议,无论患儿是否为失盐型都应加用9 $\alpha$ -氟氢可的松,因维持钠平衡可降低血管加压素和促肾上腺皮质激素的水平,有助于降低糖皮质激素剂量,从而促进患儿更好的生长。另有文献指出,与盐皮质激素未使用者相比,盐皮质激素使用者具有更好的身高结果<sup>[19]</sup>。

### 2.4 治疗监测

存在CAH和发热性疾病的患儿有低血糖的风险,尤其是在幼儿中和不能经口进食时,应监测血糖。住院期间,5例患儿每天定点2次监测血糖,凌晨3时血糖均在4.1~6.2 mmol/L范围内,早晨7时的血糖均在5.1~6.4 mmol/L范围内,未出现低血糖现象。氢化可的松大剂量用药及9 $\alpha$ -氟氢可的松可能会引起血压升高,5例患儿在院期间每天监测血压均在正常范围内。

### 2.5 出院家长教育

为了加深患儿家长对疾病及危险因素的了解,临床药师还应强调,服用氢化可的松可影响免疫系统功能。对于发热(>38.5℃)或伴有脱水的胃肠炎,伴有全身麻醉的手术和重大创伤疾病的治疗,若患儿能够经口摄入,则需要给予2倍或3倍的糖皮质激素口服剂量;对于无发热的轻型疾病、情绪应激及体育锻炼之前不需要增加剂量。长期用药后突然停药可能引起停药综合征,故不可自行停药。

患儿家属最关心的问题即患儿如终身服用激素,是否会对其身高有影响。相关文献显示,CAH患儿通过使用标准的糖皮质激素和盐皮质激素疗法可以达到正常的成人身高,然而,其最终身高仍低于遗传潜能<sup>[20]</sup>。目前有研究表明单独使用生长激素或与GnRH激动剂联合使用可改善患儿的成人身高,而这种治疗只针对身高明显低于或预期比同龄人矮的患儿才考虑使用[至少减2.25个标准差(-2.25 S)以下]。因此,在患儿青春期过渡期前,过渡期和过渡期之后都应按时复诊、接受医师提供的长期支持。

## 3 讨论

经典CAH具有潜在致命的电解质危象相关风险



以及高雄激素化对身体、大脑和性别相关行为的影响<sup>[21]</sup>。适当的糖皮质激素治疗可以预防肾上腺危象和男性化,使儿童时期的生长发育接近正常。对于婴儿,在治疗早期,需要氢化可的松 20 mg/m<sup>2</sup>,也可能会暂时需要高达 50 mg/m<sup>2</sup>应激剂量的氢化可的松,临床医师可能会给予超过建议的糖皮质激素剂量,以显著降低升高的肾上腺激素水平,但当达到目标水平时,应迅速降低剂量是很重要的。关于氢化可的松的给药频次,多篇研究及最新指南都推荐每日3次的给药方案,这将有助于更加稳定并且更能模仿生理性皮质醇节律<sup>[1-2,22-23]</sup>。如果确诊为经典型CAH,无论是否为失盐型,均推荐患儿接受糖皮质激素和盐皮质激素治疗。对于患有CAH的患儿,建议定期进行生长速度、体质量、血压以及身体检查的评估,以及获得生化指标以评估糖皮质激素和盐皮质激素的充分性。

临床药师在参与临床治疗工作的过程中,既要协助医师为患者选择合理的药物,还应关注患者的用药安全,此类患者治疗方案最终取决于患者临床症状的改善,针对不同患者应做到个体化用药。

## 【参考文献】

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].8版.人民卫生出版社,2015:2148-2155.
- [2] Speiser P W, Arlt W, Auchus R J, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4043-4088.
- [3] Speiser P W, White P C. Congenital adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med, 2003, 349: 776.
- [4] Fallhammar H, Nordenström Anna. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome[J]. Endocr, 2015, 50(1): 1-19.
- [5] Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, et al. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5): 1635-1639.
- [6] Merke D P, Bornstein S R. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2001, 3(8): 2125-2136.
- [7] Speiser P W, Azziz R, Baskin L S, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4133.
- [8] Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome[J]. Horm Res, 2003, 60(2): 84-90.
- [9] Bonfig W, Pozza S B, Schmidt H, et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(10): 3882-3888.
- [10] Porter J, Blair J, Ross R J. Is physiological glucocorticoid replacement important in children? [J]. Arch Dis Child, 2017, 102(2): 199-205.
- [11] Plat L, Leproult R, L'Hermitebaleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(9): 3082.
- [12] Simon N, Castinetti F, Ouliac F, et al. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets[J]. Clin Pharmacokin, 2010, 49(7): 455-463.
- [13] German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4707-4710.
- [14] Debono M, Ross R J, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(5): 719-729.
- [15] Saroj N, Karen L S, Niklas B, et al. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 137-142.
- [16] Clayton P, Miller W, Speiser P, et al. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society[J]. Horm Res, 2002, 58(4): 188-195.
- [17] Mullis P E, Hindmarsh P C, Brook C G D. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency[J]. Eur J Pediatr, 1990, 150(1): 22-25.
- [18] Bonfig W, Schwarz H P. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age[J]. Clin Endocrinol, 2014, 81(6): 871-875.
- [19] Muthusamy K, Elamin M B, Smushkin G. Adult height outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4161-4172.
- [20] Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, et al. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5): 1635-1639.
- [21] Meyer-Bahlburg H F L. Chapter 10-psychoendocrinology of congenital adrenal hyperplasia [M]. Genetic Steroid Disorders, 2014:285-300.
- [22] 陈欣欣. 21-羟化酶缺乏症患儿的生长发育及治疗[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(10): 60-63.
- [23] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 569-576.

收稿日期:2020-10-12

本文编辑:郭美晨